

Revisión de tema

Amelogénesis imperfecta: Revisión de la literatura.

Amelogenesis imperfecta: Literature review

Paula-Margarita HURTADO¹, Fabián TOBAR-TOSSE², Julio OSORIO³, Lorena OROZCO⁴, Freddy MORENO⁵.

1. Médico especialista en genética, Profesora Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia). 2. Biólogo doctor en ciencias biomédicas, Profesor Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia). 3. Biólogo magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Programa de Odontología de la Institución Universitaria Colegios de Colombia Cali (Colombia). 4. Estudiante de odontología de la Institución Universitaria Colegios de Colombia Cali (Colombia). 5. Odontólogo magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia), profesor Escuela de Odontología de la Universidad del Valle (Colombia).

RESUMEN

La amelogénesis imperfecta corresponde a un grupo de trastornos hereditarios que afectan el desarrollo del esmalte dental en un individuo, afectando la estructura histológica y comprometiendo la apariencia clínica de todos o casi todos los dientes, tanto temporales como permanentes. Se caracteriza por que el esmalte presenta diversos fenotipos que incluyen los tipos hipoplásica, la hipomaturativa y la hipocalcificante. En este artículo se hace una revisión de la literatura sobre el origen genético de la amelogénesis imperfecta.

Palabras claves: Amelogénesis imperfecta, esmalte dental, amelogénesis, proteínas del esmalte dental, amelogenina.

SUMMARY

Amelogenesis imperfecta (AI) corresponds to a set of hereditary disorders, which affects the enamel development in people. It affects the enamel histological structure, and the clinical appearance of the temporal and permanent teeth. AI is described by

several enamel phenotypes, which includes hypoplastic, hypomaturational and hypocalcified. In this paper is presented a literature review about the genetic origin of the AI.

Keywords: Amelogenesis imperfecta, dental enamel, amelogenesis, dental enamel proteins, amelogenin.

INTRODUCCIÓN

Amelogénesis imperfecta (AI) es el término empleado para describir un grupo de trastornos hereditarios que afectan el desarrollo del esmalte de tal forma que se ve comprometida su cantidad (macro-estructura anatómica) y calidad (micro-estructura histológica) (1,2), afectando el aspecto clínico de todos o casi todos los dientes, tanto temporales como permanentes, de forma irregular (3). Fue descrito inicialmente por J. P. Weinmann en 1945 como una anomalía de desarrollo del esmalte dental de origen ectodérmico, debido a que los tejidos dentales de origen mesodérmico (dentina, cemento y pulpa) se encuentran normales (4).

Del mismo modo, las características propias de esta displasia ectodérmica, han sido asociadas con alteraciones de otros tejidos dentales como la dentina, el cemento y el hueso alveolar, con alteraciones anatómicas de otras estructuras de la cavidad oral y con trastornos morfológicos y metabólicos de otros sistemas del organismo (2,5,6), sin

que aún haya sido definida la naturaleza de síndrome generalizado (7). En la actualidad, se sabe que el origen de esta condición patológica (tamaño, forma y color) se produce por alteración a nivel genético, en donde los genes implicados actúan durante el proceso de formación y maduración del esmalte (amelogénesis) (8). La AI ha sido descrita como una alteración dominante o recesiva, tanto autosómica como ligada al cromosoma X, por lo que es considerada como un trastorno genético heterogéneo, en el que están envueltas diferentes mutaciones en uno o en diferentes genes (6,9,10). En los seres humanos, defectos en el gen AMELX causan AI ligada al cromosoma X, mientras que mutaciones en el gen ENAM provocan AI autosómica dominante (11-13). Asimismo, se han identificado otros genes que pueden participar activamente en el desarrollo de este síndrome, entre los que se encuentra DLX3, FAM83H, MMP-20, KLK4 y WDR72 (14).

Si bien en un inicio los estudios se centraron en la descripción de la alteración histológica del esmalte, una vez determinado su origen genético, surgió el interés por la identificación de los genes implicados en procura de definir la etiología. Hoy en día la investigación se ha re-direccionado a la asociación de la AI con otras alteraciones en diferentes regiones del cuerpo, sin embargo, al revisar la literatura disponible (en su mayoría reportes de casos), se deduce que la AI es una condición de rara aparición,

Recibido para publicación: Diciembre 5 de 2014
Aceptado para publicación: Mayo 25 de 2015
Correspondencia:
F. Moreno, Pontificia Universidad Javeriana Cali
fmoreno@javerianacali.edu.co

siendo la proporción de 1:700 a 1:16.000 casos (15-18), con alguna prevalencia hacia poblaciones de origen caucasoide (19). En Colombia, se desconoce la frecuencia de esta anomalía (20).

El presente revisión de la literatura se describe el origen genético de la AI y su importancia en el diagnóstico clínico.

ESMALTE DENTAL

Tejido biológico acelular altamente mineralizado de origen ectodérmico que recubre la corona anatómica de los dientes de los mamíferos para proteger el órgano dentinopulpar. Es secretado por los ameloblastos, células altamente especializadas derivadas del epitelio oral que cumplen funciones morfogénicas (determinación de la forma y tamaño de la corona), funciones inductoras (diferenciación de las células de la papila dental a odontoblastos), funciones formativas (contribuyen con la síntesis de los componentes orgánicos del esmalte y su mineralización), funciones de maduración (reducen su tamaño para permitir la maduración del esmalte); funciones protectoras (conforman el epitelio reducido del esmalte que cubre la totalidad de la corona y protege la corona del diente durante la erupción); y funciones desmólicas (degradación del colágeno de los tejidos periodontales para favorecer la erupción) (21,22).

Se encuentra constituido por un 95% de material inorgánico (cristales de hidroxiapatita solubles), de un 1% a 2% de material orgánico (proteínas como amelogenina, enamelina, ameloblastina, tuftelina y parvalbúmina), y de un 3% a 5% agua. Como tejido mineralizado cuenta con una unidad funcional denominada bastón o varilla de esmalte, la cual corresponde una serie de cristales de hidroxiapatita paralelos al eje longitudinal del bastón, empaquetados en un patrón de organización de forma cilíndrica y dispuesta en forma de hileras con alineación horizontal.

En cuanto a sus propiedades físicas se puede destacar su dureza (5 escala Mohs

–3.1 a 4.7 GPa–), el módulo de elasticidad bajo (45 GPa), su color traslúcido, su impermeabilidad y su radiopacidad en las imágenes radiográficas y tomográficas (23-25). En comparación con los demás tejidos mineralizados (dentina, hueso y cartílago) no cuenta con colágeno y no experimenta procesos de resorción y remodelación (26).

La formación del esmalte se da por la biomineralización o depósito de minerales en la matriz extracelular, proceso por el cual se da la modulación morfológica durante la fase secretora, el depósito del contenido químico durante la fase de transición de la matriz extracelular y la constitución de la arquitectura biológica de los cristales de hidroxiapatita de calcio durante la fase de maduración (27,28).

Dicho proceso de formación del esmalte o amelogénesis, comprende la secreción de la matriz extracelular orgánica y amorfa por parte de los ameloblastos la cual se mineraliza de forma inmediata, la maduración o crecimiento ulterior de los cristales de hidroxiapatita y pérdida sustancial de agua y proteínas, y la formación del esmalte propiamente dicho en la que se agrega mucho más mineral (2).

Amelogénesis

La amelogénesis es el proceso por el cual se forma el esmalte mediante la secreción inicial de la fase orgánica de la matriz extracelular (componente no fibrilar –glucosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas– y componente fibrilar –colágeno y fibra elástica–) y su posterior mineralización a través de la fase orgánica a través del depósito de calcio y fosfato) (23-25).

La amelogénesis corresponde al ciclo vital de los ameloblastos, los cuales evidencian seis estadios o etapas de desarrollo: 1. El primer estadio o morfo-genético ocurre en el estadio de campana e implica la interacción de las células del órgano dental y de la papila dental para establecer la forma de la corona dental; 2. El segundo estadio o de diferenciación describe cómo las células del

epitelio interno del esmalte se diferencian en ameloblastos y se ubican uno al lado del otro sobre una lámina basal que desaparece con el inicio de la amelogénesis; 3. El tercer estadio o de síntesis y secreción del esmalte implica formación de vesículas secretorias en el aparato de Golgi de los ameloblastos y su posterior liberación contra la dentina del manto. Conforme los ameloblastos se alejan de la dentina, la secreción de las vesículas se dará a través de los procesos celulares de Tomes. En la medida que se deposita la matriz del esmalte y ocurre su inmediata mineralización se conforman una líneas de crecimiento o estrías de Retzius, que reflejan los sucesivos incrementos en la formación del esmalte; 4. El cuarto estadio o de maduración sucede cuando se da el espesor definitivo de la matriz del esmalte y tal como se explicó consiste en la pérdida de componente orgánico (agua, proteínas) y mayor depósito de componentes inorgánicos (cristales de calcio); y 5. Un quinto estadio o de protección en donde el esmalte queda totalmente configurado en una estructura cristalina traslúcida compuesta principalmente por los prismas o varillas de esmalte; esta última, unidad básica del esmalte, consiste en un cristal alargado de forma más o menos cilíndrica que se dispone de forma radiada a partir de la unión amelodentinaria y que es producido por un ameloblasto (por lo general hay una correspondencia de 1:1 entre el número de prismas o cristales del esmalte y el número de ameloblastos); y 6. Finalmente, en un sexto estadio o de desmólisis, queda el esmalte mineralizado por completo y recubierto en su parte externa por los ameloblastos que conforman una cutícula o membrana de Nasmyth, la cual se pierde al momento de erupcionar el diente, perdiéndose también la posibilidad de formar nuevo esmalte (23-25,29).

Del mismo modo, la amelogénesis puede ser descrita a través de la participación de las diferentes proteínas que regulan genéticamente la mineralización a partir del depósito de cristales de hidroxiapatita de calcio en la matriz extracelular de los tejidos bio-mineralizados durante los procesos

de amelogénesis (esmalte), dentinogénesis (dentina), cementogénesis (cemento) y osteogénesis (hueso alveolar), mediada por ameloblastos, odontoblastos, cementoblastos y osteoblastos respectivamente (30).

Entonces, la mineralización de la matriz extracelular del esmalte, implica la formación biológica de cristales a partir de un proceso sucedáneo, 1. Delimitación del espacio en el que los ameloblastos son estimulados y comienzan la secreción de la matriz extracelular a partir de sus prolongaciones de Tomes; 2. Existencia de una matriz orgánica preformada que constituye un armazón estructural de proteínas (especialmente la amelogenina) secretadas por los ameloblastos y que se ensamblan en nano-esferas; 3. Sobre-saturación de la matriz extracelular por la creación de una solución saturada de iones calcio y fosfato secretados por los ameloblastos; 4. Control de la enucleación o auto-ensamblaje de núcleos de cristales controlados por las proteínas matriciales enamelinina, tuftelina, amelogeninas, ameloblastinas y sialofosfoproteínas dentinales; 5. Control del crecimiento, morfología y orientación de los cristales por parte de la matriz extracelular; y 6. Control de la finalización del crecimiento y maduración de los cristales de hidroxiapatita y degradación proteolítica de contenido orgánico excesivo de la matriz extracelular (26,31).

Este proceso secuencial y progresivo de crecimiento longitudinal de los cristales de hidroxiapatita, que se inicia desde la unión amelodentinaria y que termina en la superficie del esmalte, se encuentra mediado por la presencia de amelogenina, quien promueve la aglutinación de los cristales de hidroxiapatita para constituir la varilla que constituirá el 96% de la composición total del esmalte correspondiente a la fase inorgánica o mineral (23-25).

Otro regulador importante es la fosfatasa alcalina, enzima hidrolasa que estimula los procesos de bio-mineralización funcionando como plantilla estructural (ante la ausencia de colágeno) y favoreciendo el transporte de iones calcio y fosfato desde

los vasos sanguíneos e induciendo la precipitación de dichos iones hacia la matriz extracelular orgánica para constituir los cristales de hidroxiapatita (32).

Amelogenina

Tal como se ha hecho referencia, los procesos de bio-mineralización de los seres vivos implican la saturación de una matriz extracelular orgánica mediante la precipitación y cristalización de iones de calcio y fosfato entre otros (27). Para que se lleve a cabo este proceso, en las células secretoras de los tejidos mineralizados (ameloblasto para el caso del esmalte) se debe presentar el inicio de la formación de núcleos de cristales de calcio dentro de vesículas matriciales, la enucleación heterogénea de dichos núcleos y el crecimiento ulterior de los cristales de hidroxiapatita, los cuales romperán la membrana de las vesículas matriciales y se empaquetarán entre los componentes orgánicos de la matriz extracelular (23).

La mineralización es regulada por diferentes genes para tres proteínas principales del esmalte (amelogenina, ameloblastina, enamelinina), cinco proteínas de la dentina y del hueso (sialofosfoproteína dentinal DSPP, fosfoproteína dentinal DMP1, integrina sialoproteína IBSP, fosfoglicoproteína MEPE, osteopontina SPP1), las caseínas de la leche y las proteínas salivales, todos ellos codificadores de fosfoproteínas que regulan la secreción y precipitación de calcio en la matriz extracelular de los tejidos mineralizados (30,31,33). Dichas proteínas son reconocidas como SCPP (*Secretory Calciumbinding Phospho Protein*) (30).

Para el caso del esmalte, las amelogeninas son un grupo de estas proteínas hidrófobas, reguladas por los genes AMELX Xq22 y AMELY Yp11, ricas en prolina, histidina y glutamina, que constituyen el 90% de las proteínas matriciales extracelulares secretadas por el ameloblasto. Fueron descritas inicialmente por J. E. Eastoe en 1960 para denominar la masa proteica del esmalte en vías de desarrollo (26). Posteriormente, estas proteínas fueron identificadas como

las únicas específicas del epitelio del órgano del esmalte reguladas por las interacciones epitelio-mesénquimales (epitelio oral forma la lámina dental que regionalmente se invagina en el mesénquima derivado de las células de la cresta neural) (27,34-36), y secretadas por ameloblastos para mineralizar la matriz extracelular mediante su síntesis desde el sistema endomembranoso (retículo endoplásmico y aparato de Golgi) y su excreción por vesículas secretorias que finalmente cruzan la membrana celular (37).

De estas proteínas, las amelogeninas tienen la función de controlar la mineralización de la matriz extracelular y regular el crecimiento, orientación y tamaño de los cristales de hidroxiapatita (38-41), a partir de la acción de las enamelininas (10% de las proteínas matriciales extracelulares secretadas ricas en ácido glutámico, ácido aspártico, serina y glicina), encargadas de regular la iniciación de la mineralización de esmalte (42).

AMELOGÉNESIS IMPERFECTA

Siendo entonces el esmalte dental un tejido altamente mineralizado, su formación obedece a un proceso regulado; el cual requiere la secreción, por parte de los ameloblastos, de amelogenina, ameloblastina y enamelinina (17,43). Es por ello, que mutaciones específicas en los genes que codifican estas proteínas, conllevan a la aparición de diferentes alteraciones en el esmalte, condición conocida como AI (6).

Esta anomalía de carácter hereditario en su forma más leve, causa decoloración y anomalía morfológica en las coronas de los dientes; sin embargo, en sus formas más severas, el esmalte puede resultar escaso, inclinarse de acuerdo a su aspecto hacia las variantes hipoplásico, hipomineralizado o hipomaduro (dependiendo del estadio de formación del esmalte afectado), y perderse fácilmente después de la erupción dental durante las diferentes funciones del sistema estomatognático (44).

Clasificación

Desde su descripción inicial en 1945 a la fecha, se han reportado diversas formas de clasificar la AI, basándose exclusivamente en el fenotipo, pese a que este puede variar o superponerse entre las familias afectadas. Inicialmente se diferenciaron las características clínicas de acuerdo a la afectación del esmalte o de la dentina, una vez fue definida la AI y circunscrita únicamente al esmalte, la clasificación se basó en la apariencia clínica macroscópica de este tejido, denominándolo hipoplásico e hipocalcificado. En consideración con esto, algunos investigadores han integrado al fenotipo el modo de herencia y los defectos moleculares y bioquímicos para mejorar su conocimiento y diagnóstico, con la limitante de que estos aspectos, en algunas formas de AI aún son desconocidos (45). Es así como la clasificación más aceptada en la actualidad es la propuesta por C. Witkop en 1988 (19).

Dicha clasificación considera el fenotipo, el mecanismo de desarrollo y la forma de herencia a partir de cuatro tipos principales de AI: 1. Tipo I o hipoplásica; 2. Tipo II o hipocalcificada; 3. Tipo III o hipomadura; y 4. Tipo IV o hipomadura-hipoplásica con taurodontismo. Estos cuatro tipos a su vez se subdividen en 15 subtipos en función del fenotipo, y secundariamente, del modo de herencia (46) (Tabla 1). Como es de esperar, los fenotipos de AI varían de acuerdo a la variación del gen afectado, la ubicación del mismo en el cromosoma y el tipo de mutación. Resultado de esto ocasionará cambio en la proteína correspondiente e implicada en el proceso de amelogenesis (47).

La AI hipoplásica resulta de una falla en la etapa secretora durante la formación de la matriz extracelular del esmalte en la primera etapa de la amelogenesis, lo que en consecuencia resulta en una disminución local o generalizada del espesor del esmalte de los dientes afectados (2,10,11,46). Clínicamente se observa el esmalte delgado con presencia irregular (localizado o generalizado), en el que la superficie presenta variaciones en el aspecto (lisa, rugosa o con hoyos) (1).

Tabla 1. Clasificación de la AI en función del fenotipo y secundariamente por el modo de herencia	
Tipo I	Hipoplásica
Tipo IA	Hipoplásica, con hoyos, autosómica dominante
Tipo IB	Hipoplásica, localizada, autosómica dominante
Tipo IC	Hipoplásica, localizada, autosómica recesiva
Tipo ID	Hipoplásica, autosómica dominante, superficie lisa
Tipo IE	Hipoplásica, dominante ligada al sexo, superficie lisa
Tipo IF	Hipoplásica, autosómica dominante, superficie rugosa
Tipo IG	Agenesia de esmalte, autosómica recesiva
Tipo II	Hipomadurativa
Tipo IIA	Hipomadurativa, autosómica recesiva, pigmentada
Tipo IIB	Hipomadurativa, recesiva ligada al sexo
Tipo IIC	Hipomadurativa, superficie con "copos de nieve", ligada al sexo
Tipo IID	Hipomadurativa, superficie con "copos de nieve", ¿autosómica dominante?
Tipo III	Hipocalcificante
Tipo IIIA	Autosómica dominante
Tipo IIIB	Autosómica recesiva
Tipo IV	Hipomadurativa-hipoplásica con taurodontismo
Tipo IVA	Hipomadurativa-hipoplásica con taurodontismo, autosómica dominante
Tipo IVB	Hipoplásica-hipomadurativa con taurodontismo, autosómica dominante

La AI hipocalcificada es causada por un defecto en la incorporación inicial de los núcleos de cristales durante la segunda etapa de la amelogenesis, en cuyo caso el esmalte débil, friable y con baja resistencia al desgaste, queda de un espesor normal pero con un contenido mineral deficiente (2,10,11,46). Clínicamente, el esmalte presenta un aspecto de "copos o motas de algodón" debido a la insuficiente mineralización (1).

En la AI hipomadura ocurre una alteración en la remoción de la proteína extracelular que afecta el depósito de minerales durante la tercera etapa de la amelogenesis, lo que genera un esmalte de grosor y dureza normal, con manchas opacas de color amarillo-café o rojo-café, que tiende más a la fractura que al desgaste (1,2,10,11,46).

No obstante e independiente de la clasificación que se emplee durante el diagnóstico, si se tiene en cuenta la definición de la AI

como un grupo de condiciones de origen genético que afectan la estructura y el aspecto clínico del esmalte de los dientes, resulta esencial entender que el modo probable de herencia es integral, condición que es fundamental para que al momento del diagnóstico de AI se incluya inicialmente el consejo genético, y posteriormente se trabaje en la solución clínica de los compromisos morfo-funcionales y estéticos (45).

Características clínicas y radiológicas

Tal como se hecho mención, el esmalte afectado por la AI puede ser hipoplásico, hipocalcificado o ambos, y los dientes afectados pueden presentar decoloración, disminución del espesor normal y desintegración pre, peri o post-eruptiva (6); lo que predispone a una mayor proclividad de retención de placa (textura rugosa) y por ende a una mayor susceptibilidad al desarrollo de caries, causar sensibilidad excesiva, y ocasionar pérdida de la dimensión vertical

por desgaste de los dientes, comprometiendo la estética dento-buco-maxilo-facial de los pacientes (44).

Radiográficamente, en los casos de AI con alteraciones del tipo hipoplasia e hipocalcificación, no se observa la banda radiopaca de esmalte en la superficie de la dentina, y cuando esta se presenta, se observa discontinua y falta de contraste respecto a la dentina subyacente. Del mismo modo pueden observarse las cámaras y los conductos pulpaes amplios, y el cierre apical tardío en la mayoría de los casos. No obstante, todas las características, tanto radiográficas como histológicas del esmalte, dependen del tipo de amelogenesis que se diagnostique (1).

Tipo de herencia

Amelogenina:

Aunque el gen amelogenina se encuentra en los cromosomas humanos X (AMELX Xq22) e Y (AMELY Yp11); no se encuentran reportes de AI con mutaciones en el cromosoma Y, dado que en este cromosoma sólo se llevan a cabo el 10% de las transcripciones de amelogenina (48). Al menos 14 mutaciones se han descrito del gen amelogenina, cinco correspondientes a sustituciones de nucleótidos, siete deleciones pequeñas y dos deleciones grandes.

Una deleción de cinco kilobases puede eliminar cinco de los siete exones del gen de amelogenina, lo que genera una mutación que afecta la función de la amelogenina y en consecuencia se desarrolla un esmalte de grosor normal pero poco mineralizado (clínicamente se observa decolorado) (26).

Si se da una supresión de nueve pares de bases en el gen AMELX se desarrolla un esmalte hipoplásico normalmente mineralizado pero muy delgado (49). Las deleciones de C-nucleótidos en diferentes codones ocasionan la pérdida del C-terminal de la amelogenina, lo que desarrolla un esmalte hipoplásico o hipomineralizado (asociado a AI hipoplásica) (3,50). También se han reportado varias mutaciones de sustitución en diferentes lugares, dos en el exón 6 (de C

a A y de A a T) que desarrollan un esmalte hipomadura (asociadas a AI hipomadurativa) (51,52); y otras tres sustituciones en el exón 5 (de C a T) (53), en el exón 6 (de G a T y de G a A) (51) que han sido descritas en individuos de una misma familia con AI (18).

Ameloblastina:

El gen AMBN que codifica la ameloblastina (proteína de adhesión) se encuentra en el cromosoma 4, dentro de la región crítica que ha sido asociada a AI hipoplásica. Dado que la función de esta proteína es mantener los ameloblastos anclados a la membrana basal (54), alteraciones en la expresión del gen ocasionan que los ameloblastos se desprendan, pierdan su polaridad y comprometan su capacidad secretora de amelogenina, lo que finalmente afecta el desarrollo correcto del esmalte (18,55).

Enamelina:

La amelogenesis autosómica dominante afecta típicamente uno o más individuos en cada generación por familia, pudiendo presentar manifestaciones clínicas consistentes en todos los implicados o una expresión variable, lo que resulta en diferencias sustanciales o sutiles entre los diferentes miembros de la familia con diagnóstico de AI (49). Teóricamente, el principal gen involucrado en este tipo de herencia es el gen codificante de enamelina (ENAM). El gen ENAM se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma cuatro (4q11-4q21); presentando en humanos nueve o diez exones, de los cuales 8 son codificantes (11). A la fecha han sido identificadas 9 mutaciones, de las cuales cinco corresponden a cambios de base (cuatro transversiones y una transición), dos son inserciones (una de dos y otra de 21 pares de bases) y dos son deleciones de una base (14). Se sabe que mutaciones localizadas en los exones seis, ocho y nueve afectan el procesamiento de los ARNm del gen, los que consecuentemente son degradados, provocando una reducción en la cantidad de enamelina que debe ser sintetizada (12). Otras tres mutaciones, dos sin sentido (localizadas en los exones cinco y diez) y una deleción de un

nucleótido que afecta al exón 10, resultan en la síntesis de una proteína truncada, provocando así una haplo-insuficiencia de enamelina o de sus productos (11).

De este modo, independientemente del área afectada del gen por la presencia de una mutación, el resultado global es una reducción significativa en la cantidad de enamelina disponible durante el proceso de amelogenesis, lo cual puede traducirse en hipoplasia dental (14). Hasta ahora, la presencia de enamelina (mayor proteína de la matriz extracelular del esmalte durante la amelogenesis) se ha asociado a la formación de los núcleos de cristales y elongación de los cristales de hidroxiapatita (18).

Proteinasas:

Son un conjunto de proteínas de la matriz extracelular que regulan la última fase del desarrollo del esmalte eliminando el exceso de componente orgánico (28). Dentro de las más estudiadas se encuentran la enamilina o metaloproteinasas 20 (MMP-20) específica de tejidos dentales, la cual se encarga de degradar proteínas de la matriz extracelular del esmalte para permitir la elongación de los cristales de hidroxiapatita. Existe evidencia que sugiere que la MMP-20 procesa el extremo N-terminal de la amelogenina actuando en el punto más hidrosoluble reconocido como péptido de amelogenina rico en tirosina (TRAP) (18). Una mutación solitaria y muy puntual en el exón seis del gen AMEL (sitio de escisión de MMP-20 que afecta la hidrólisis de amelogenina y por ende reducción de la formación de TRAP) se ha asociado al diagnóstico de AI hipomineralizante (56). El gen que codifica la MMP-20 se localiza en el cromosoma 11, el cual aún no ha sido identificado como un locus de AI (57,58).

La calicreína 4 (KLK-4) es una serina proteasa que libera cininas en diferentes órganos incluidos los dientes, en donde es secretada por los odontoblastos en la dentinogenesis y los ameloblastos en la amelogenesis. Su función, durante la maduración de los cristales de hidroxiapatita, es fragmentar la amelogenina. La KLK-4

se expresa a partir de un gen en el cromosoma 19 y se asocia diagnósticos de AI hipomaturativa autónoma recesiva, lo que la hace una proteasa fundamental para el procesos de mineralización del esmalte en la etapa final (18).

DISCUSIÓN

Patrones morfo-genéticos

Genéticamente, la AI ligada al cromosoma X se transmite de forma autosómica dominante o recesiva (2,12). Cuando se encuentran ligadas al cromosoma X se asocian a mutaciones en el gen AMEL, las cuales afectan la cantidad de esmalte (hipoplasia) y/o defectos en su mineralización (hipomaturación) (10,59). De esta forma (herencia ligada al cromosoma X), el diagnóstico que corresponde a AI hipoplásica o combinada (lesiones hipoplásicas y desmineralizadas), es transmitida por la madre portadora de AI en un 50% a sus hijos de ambos géneros, siendo mayor el compromiso del esmalte afectado en los individuos masculinos (46).

En la AI transmitida de forma autosómica dominante, la alteración ocurre en el gen ENAM del cromosoma cuatro, afectando el proceso de mineralización del esmalte en las primeras etapas de la amelogenénesis. Los diagnósticos que resultan puede ser AI hipopoplásica generalizada en la que el aspecto del esmalte es liso, delgado, con bandas horizontales y hoyos en la superficie; o AI hipoplásica localizada, caracterizada por bandas horizontales de hoyos que abarcan parte del diente afectado (10,12,59). La AI autosómica dominante se corresponde clínicamente con las formas hipoplásica, hipoplásica con hipocalcificación o hipomaturativa, la cual afecta a uno o más individuos en cada generación de una misma familia con compromiso del esmalte variable (46).

En el caso de la AI autosómica recesiva, la alteración ocurre en el gen de la MMP-20 y en el gen de la KLK-4, los cuales participan en la primera (secreción) y tercera fase (maduración) respectivamente. Las

mutaciones en estas proteasas se asocian con AI hipomadura e hipomadura pigmentada, caracterizadas por un esmalte de espesor normal, desmineralizado y con pigmentaciones de color amarillo-café (10).

En la actualidad, el avance en el conocimiento y la comprensión de la fisiopatología de la AI se ve limitado por la diversidad genética y la baja prevalencia. Además, debido a lo costoso del análisis genético como método diagnóstico, resulta imposible aplicarlo de forma rutinaria. Sin embargo, es posible deducir en la revisión de la literatura, que se están estableciendo correlaciones fenotipo-genotipo a través del estudio clínico y el análisis genético molecular de familias afectadas (1).

Separación del esmalte a nivel de la unión amelodentinaria

Durante la odontogénesis, la unión amelodentinaria (UAD) se comporta como la plataforma de inicio de la amelogenénesis y de la dentinogénesis configurando una interfase ondulada en donde las concavidades se dirigen hacia el esmalte y las convexidades se dirigen hacia la dentina, especialmente en la región de las cúspides, siendo en menor grado en las superficies proximales y casi inexistente en las superficies vestibular y lingual, en la proximidad del tercio gingival (60-63).

Dicha UAD se constituye en una interfase que disipa las fuerzas generadas durante las diferentes funciones del sistema estomatognático, optimizando el comportamiento micro-estructural del esmalte y la dentina, dos tejidos que por separado, son propensos a falla mecánica, pero que dada la descripción de la micro-morfología de la UAD (línea festoneada conformada por socavones cuyas convexidades dirigidas hacia la dentina y concavidades dirigidas hacia el esmalte alojan micro-socavones y fibras de colágeno que constituyen una verdadera traba mecánica que aumenta la superficie de contacto entre los dos tejidos para aumentar también el número de fibras de colágeno que reducen y disipan la ten-

sión en la región de la interfase), se evidencia el óptimo rendimiento bio-mecánico de dicha interfase, inclusive, este rendimiento se puede atribuir principalmente a la transición de los componentes que desde la dentina hacia el esmalte van modificando su distribución y composición, lo que constituye la UAD como una verdadera interfase a partir de una dentina, orgánica flexible altamente hidratada y con abundantes fibras de colágeno, que se continúa con un esmalte, inorgánico rígido y altamente mineralizado (64). Este patrón festoneado es diferente en las cuatro clases de dientes (incisivos, caninos, premolares y molares), e inclusive en diferentes regiones de la corona (borde incisal, cúspides, superficies inter-proximales, superficies vestibular y lingual, tercio gingival) dentro de la misma clase de diente, en donde 1. Los dientes posteriores (premolares y molares) presentan una mayor demarcación y extensión del patrón festoneado que los dientes anteriores (incisivos y caninos), con relación a que soportan mayor carga longitudinal; 2. El patrón de festones es mucho más marcado en las regiones de los bordes incisales de los dientes anteriores y de las cúspides de los dientes posteriores, relacionado con el mayor estrés funcional que soportan estas regiones específicas; 3. Las regiones gingivales disminuyen drásticamente la expresión del patrón festoneados en cuanto al número y extensión de los socavones, con relación a la mínima presencia de fuerzas longitudinales y transversales; y 4. Las regiones inter-proximales tiene mayor expresión del patrón festoneado que las superficies vestibulares y linguales dada la distribución transversal de las fuerzas a partir de los contactos inter-proximales entre dos dientes vecinos de un mismo arco (65,66).

Este mecanismo secuencial de crecimiento se encuentra mediado por la presencia de amelogenina. La cual tal como se ha dicho, promueve la aglutinación de los cristales de hidroxiapatita que constituirán una vez maduros el 96 % de la composición total de la fase inorgánica o mineral del esmalte (64). Por tanto, si hay una alteración ge-

nética en la síntesis de amelogenina por parte del ameloblasto desde el inicio de la fase secretora de la amelogénesis, la UAD no quedará conformada de forma adecuada afectando de manera parcial o total el patrón festoneado, lo que finalmente ocasionará que ante la función masticatoria se venza el escaso límite de resistencia y se fragmente el esmalte en la unión con la dentina (debido a que la microdureza del esmalte se ve afectada, mucho más en el fenotipo hipocalcificado que en el hipomaduro, desde la superficie hacia la UAD, en donde es posible observar prismas con diversos patrones de orientación y espacios interprismáticos) (67,68).

Esta fragmentación resulta evidente en las superficies vestibulares y linguales donde la UAD morfológicamente es menos festoneada, en los bordes incisales y vértices cuspidos por la atrición y en la región cervical ante el cambio de dirección y menor longitud de los prismas de esmalte por abfracción (69).

En contraste, en los pacientes con fenotipo hipomaduro que mantienen el esmalte afectado (textura porosa) adherido a la dentina, la alteración de los prismas ocurre en la superficie, razón por la cual se sugiere que la AI ocurrió en la fase de maduración, razón por la cual los defectos estructurales ocasionados por la constitución de un esmalte aprismático se asocian con la disminución de actividad de los ameloblastos y el deterioro del proceso de Tomes durante el ensamblaje final del prisma (67,70).

Consideraciones clínicas y radiológicas

Si bien es cierto que las alteraciones del esmalte en la AI no implica un riesgo vital de los pacientes, estas pueden impactar su calidad de vida debido al compromiso estético (71). Por lo general, la descripción clínica de un paciente portador de AI incluye una estética dental deficiente, sensibilidad térmica alta, desgaste dentario extenso, caries secundaria, decoloración dentaria, maloclusiones y compromiso periodontal (59,72,73), patologías cuyas características

micro y macro morfo-funcionales influyen en el pronóstico del plan de tratamiento (73); además de alteraciones psicosociales asociados por fenotipos con mayor compromiso estético; de allí la importancia del manejo integral y multidisciplinario de los pacientes (74), del diagnóstico temprano y de un tratamiento restaurador y rehabilitador adecuado (71).

Sin embargo, es la atención preventiva –teniendo en cuenta el riesgo de caries, la fragmentación post-eruptiva del esmalte y exposición de la dentina, la presencia de sensibilidad dental, la etiología de la enfermedad y la gravedad (color y presencia, tamaño y profundidad de las fracturas en el esmalte) y extensión (número de dientes afectados) (73), la que permitirá adaptar el plan de tratamiento a cada caso en particular, con el objetivo de mejorar la estética (operatoria dental), reducir la sensibilidad (aplicación tópica de flúor), corregir o mantener la dimensión vertical (rehabilitación oral u ortodoncia) y restablecer las diferentes funciones del sistema estomatognático, incluida la masticación (71,72,74,75).

Finalmente, al momento de hacer el análisis radiográfico, es posible complementar el diagnóstico clínico con algunas características radiográficas; por ejemplo, la AI del tipo hipoplásico caracterizada clínicamente por un esmalte que puede estar ausente o presente, con un espesor muy delgado que contrasta normalmente (radiopaco) de la dentina. En la AI del tipo hipomaduro, el esmalte es un poco más delgado que el esmalte normal pero tiene un aspecto clínico de copos de nieve o motas de algodón que en las radiografías se aprecia con una radiodensidad similar a la dentina. Ya en la AI del tipo hipocalcificación, el esmalte pobremente calcificado, con un grosor normal y con una coloración clínica amarillo-marrón, se observa menos radiopaco que la dentina (76).

No obstante, las radiografías panorámicas y periapicales, más que ayudar al diagnóstico de la AI son útiles para evidenciar el

compromiso clínico de la pulpa dental y la necesidad de implementar tratamientos en el órgano dentino-pulpar (operatoria dental, rehabilitación oral y endodoncia).

CONCLUSIONES

La AI corresponde a un desorden hereditario que altera la cantidad (macro-estructura anatómica) y la calidad (micro-estructura histológica) del esmalte. Son estas alteraciones las que permiten realizar un diagnóstico presuntivo que guiará hacia la implementación de un tratamiento odontológico que solucione de mejor manera el compromiso estético y el compromiso del órgano dentino-pulpar.

Las clasificaciones clínicas actuales (incluida la de Witkop) se basan fundamentalmente en el fenotipo, lo cual trae consigo una serie de dificultades al momento de la clasificación y diagnóstico de la AI, y por lo tanto del pronóstico del plan de tratamiento odontológico.

Se hace necesario implementar métodos diagnósticos basados en el genotipo con el propósito de confirmar el origen genético de la AI, lo que permitiría valorar con exactitud el origen de las lesiones del esmalte y lograr un pronóstico favorable a partir del manejo integral de los pacientes desde la consejería genética hasta los tratamientos odontológicos acertados y oportunos.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión de la literatura fue desarrollada dentro del marco del proyecto de investigación “Análisis genético, clínico y molecular de una familia afectada con Amelogénesis Imperfecta” financiado por la Convocatoria Interna 2013-2014 de la Pontificia Universidad Javeriana Cali.

REFERENCIAS

1. Urzúa B, Ortega A, Rodríguez L, Morales I. Análisis genético, clínico y molecular de una familia afectada con una malformación del esmalte dental. *Rev Méd Chile*. 2005;

- 133(11):1331-40.
2. Ayers K, Drummond B, Harding W, Salis S, Liston P. Amelogenesis imperfecta - multidisciplinary management from eruption to adulthood. Review and case report. *N Z Dent J*. 2004; 100(4):101-4.
3. Aldred MJ, Crawford PJ, Roberts E, Thomas NS. Identification of a nonsense mutation in the amelogenin gene (AMELX) in a family with X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Hum Genet*. 1992; 90(4):413-6.
4. Belmont C, López PM. Amelogenesis imperfecta del tipo hipomaturación-hipoplasia con taurodontismo. *Rev División de Estudios de Posgrado e Investigación*. 1998; 2(8):18-22.
5. Pemberton T, Mendoza G, Gee J, Patel P. Inherited dental anomalies: a review and prospects for the future role of clinicians. *J Calif Dent Assoc*. 2007; 35(5):324-36.
6. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2(17):1-11.
7. Holroyd I, Lench N, Winter GB. Amelogenesis imperfect in triplets: a unique family record. *Br Dent J*. 1995; 178:465-8.
8. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*. 2001; 65(9):896-905.
9. Wright JT, Hart PS, Aldred MJ, Seow K, Crawford PJM, Hong SP, et al. Relationship of Phenotype and Genotype in X-Linked Amelogenesis Imperfecta. *Connect Tissue Res*. 2003; 44(1):72-8.
10. Wright J. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(23):2547-55.
11. Hu JC-C, Yamakoshi Y. Enamelin and Autosomal-dominant Amelogenesis Imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(6):387-98.
12. Stephanopoulos G, Garefalaki ME, Lyroutdia K. Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2005; 84:1117-26.
13. Kim J, Simmer J, Hart T, Hart P, Ramaswami M, Bartlett J, et al. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 2005; 42(3):271-5.
14. Urzúa B, Ortega-Pinto A, Morales-Bozo I, Rojas-Alcayaga G, Cifuentes V. Defining a New Candidate Gene for Amelogenesis Imperfecta: From Molecular Genetics to Biochemistry. *Biochem Genet*. 2011; 49(1-2):104-21.
15. Phitan JC, Malmann A, Pitan SA, Costa CC. Amelogenesis imperfecta: revisão de literatura e relato de caso clínico. *Rev Ass Bras Odont*. 2001; 10(2):88-92.
16. Jans GA, Sandoval P, Díaz JA, Vergara CV, Zaror C, Acevedo C. Amelogenesis imperfecta. A propósito de un caso. *Acta Odontol Ven*. 2013; 51(1).
17. Gopinath V, Al-Salihi K, Yean Yean C, Chan Li Ann M, Ravichandran M. Amelogenesis imperfecta: enamel ultra structure and molecular studies. *J Clin Pediatr Dent*. 2004; 28(4):319-22.
18. Leme MC, Peres SR. The genetics of amelogenesis imperfecta: a review of the literature. *J App Oral Sci*. 2005; 13(3):212-7.
19. Witkop CJ. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classifications. *J Oral Pathol*. 1988; 17: 547-53.
20. Calero JA, Soto L. Amelogenesis imperfecta. Informe de tres casos en una familia en Cali, Colombia. *Colomb Med*. 2005; 36 (Supl 3):47-50.
21. Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. *Arch Oral Biol*. 2009; 54 (Suppl 1):25-33.
22. Ruch JV, Lesot H, Begue-Kin C. Odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol*. 1995; 39:51-68.
23. Ten Cate AR. *Histología Oral: Desarrollo, Estructura y Función*. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 1986.
24. Gómez de Ferrais ME, Campos A. *Histología y embriología bucodental*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana: México; 2002.
25. Garant PR. *Oral cells and Tissues*. Quintessence Books: Chicago; 2003.
26. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol*. 1999; 126(3):270-99.
27. Simmer JP, Fincham AG. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol*. 1995; 6(2):84-108.
28. Simmer JP, Hu JC. Expression, structure, and function of enamel proteinases. *Connect Tissue Res*. 2002; 43(2-3):441-9.
29. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC. The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol*. 1995; 39:145-52.
30. Kawasaki K, Suzuki T, Weiss KM. Genetic basis for the evolution of vertebrate mineralized tissue. *PNAS*. 2004; 101(31): 11356-61.
31. Wilt FH. Developmental biology meets materials science: Morphogenesis of biomineralized structures. *Dev Biol*. 2005; 280:15-25.
32. Woltgens JHM, Lyaruu DM, Bronckers ALJ, Bervoets TJM, Van Duin M. Biomineralization during early stages of the developing tooth in vitro with special reference to secretory stage of amelogenesis. *Int J Dev Biol*. 1995; 39:203-12.
33. Veis A. Mineralization in organic matrix frameworks. *RIMG*. 2003; 54:249-89.
34. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Archs Oral Biol*. 1995; 40(1):1-14.
35. Zeichner-David M, Diekwisch T, Fincham A, Lau E, MacDougall M, Moradian-Oldak J, Simmer J, Snead M, Slavkin HC. Control of ameloblast differentiation. *Int J Dev Biol*. 1995; 39:69-92.
36. Slavkin HC, Diekwisch T. Evolution in tooth developmental biology: of morphology and molecules. *Anat Rec*. 1996; 245:131-50.
37. Sasaki S, Shimokawa H. The amelogenin gene. *Int J Dev Biol*. 1995; 39: 127-33.
38. Girondot M, Sire J-Y. Evolution of the amelogenin gene in toothed and toothless vertebrates. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106:501-8.
39. Toyosawa S, O'huigin C, Figueroa F, Tichy H, Klein J. Evolution, Identification

- and characterization of amelogenin genes in monotremes, reptiles, and amphibians (tooth formation/evolutionary innovations). *PNAS*. 1998; 95:13056-61.
40. Mathur AK, Polly PD. The evolution of enamel microstructure: how important is amelogenin? *J Mamm Evol*. 2000; 7(1):23-42.
 41. Delgado S, Casane D, Bonnaud L, Laurin M, Sire J-Y, Girondot M. Molecular evidence for Precambrian origin of amelogenin, the major protein of vertebrate enamel. *Mol Biol Evol*. 2001; 18(12):2146-53.
 42. Deutsch D, Palmon A, Dafni L, Catalano-Sherman J, Young MF, Fisher LW. The enamelin (tuftelin) gene. *Int J Dev Biol*. 1995; 39:135-43.
 43. Snead ML, Lau EC, Zeichner-David M, Fincham AG, Woo SL, Slavkin HC. DNA sequence for cloned cDNA for murine amelogenin reveal the amino acid sequence for enamel-specific protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 129(3):812-8.
 44. Hu CC, Fukae M, Uchida T, Qian Q, Zhang CH, Ryu OH, et al. Cloning and characterization of porcine enamelin mRNAs. *J Dent Res*. 1997; 76(11):1720-9.
 45. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJM. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Diseases*. 2003; 9(1):19-23.
 46. Varela MB, Botella JM, García MB, García F. Amelogenesis imperfecta: revisión. *Cient Dent*. 2008; 5(3):239-46.
 47. Hart PS, Michalec MD, Seow WK, Hart TC, Wright JT. Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature. *Arch Oral Biol*. 2003; 48(8):589-96.
 48. Salido EC, Yen PH, Koprivnikar K, Yu LC, Shapiro LJ. The human enamel protein gene amelogenin is expressed from both the X and the Y chromosomes. *Am J Hum Genet*. 1992; 50(2):303-16.
 49. Lagerstrom-Fermer M, Nilsson M, Backman B, Salido E, Shapiro L, Pettersson U, Landegren U. Amelogenin signal peptide mutation: correlation between mutations in the amelogenin gene (AMGX) and manifestations of X-linked amelogenesis imperfecta. *Genomics*. 1995; 26(1):159-62.
 50. Aldred MJ, Hall RK, Kilpatrick N, Bankier A, Savarirayan R, Lamande SR, Lench NJ, Crawford PJ. Molecular analysis for genetic counselling in amelogenesis imperfecta. *Oral Dis*. 2002; 8(5):249-53.
 51. Hart PS, Aldred MJ, Crawford PJ, Wright NJ, Hart TC, Wright JT. Amelogenesis imperfecta phenotype-genotype correlations with two amelogenin gene mutations. *Arch Oral Biol*. 2002; 47(4):261-5.
 52. Collier PM, Sauk JJ, Rosenbloom SJ, Yuan ZA, Gibson CW. An amelogenin gene defect associated with human X-linked amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol*. 1997; 42(3):235-42.
 53. Lench NJ, Winter GB. Characterisation of molecular defects in X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Hum Mutat*. 1995; 5(3):251-9.
 54. Fukumoto S, Kiba T, Hall B, Iehara N, Nakamura T, Longenecker G, et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol*. 2004; 167(5):973-83.
 55. Paine ML, Wang HJ, Luo W, Krebsbach PH, Snead ML. A transgenic animal model resembling amelogenesis imperfecta related to ameloblastin overexpression. *J Biol Chem*. 2003; 278(21):19447-52.
 56. Li W, Gibson CW, Abrams WR, Andrews DW, DenBesten PK. Reduced hydrolysis of amelogenin may result in X-linked amelogenesis imperfecta. *Matrix Biol*. 2001; 19(8):755-60.
 57. Caterina JJ, Skobe Z, Shi J, Ding Y, Simmer JP, Birkedal-Hansen H, Bartlett JD. Enamelysin (matrix metalloproteinase 20)-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem*. 2002; 277(51):49598-604.
 58. Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). *Arch Oral Biol*. 2003; 3:177-83.
 59. Türkün L. Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta. *Int Dent J*. 2005; 55(1):38-41.
 60. Imbeni V, Kruzic JJ, Marshal GW, Marshal SJ, Ritchie RO. The dentin-enamel junction and the fracture of human teeth. *Nat Mater*. 2005; 229-32.
 61. Smith TM, Olejniczak AJ, Reid DJ, Ferrell RJ. Hublin Modern human molar enamel thickness and enamel-dentine junction shape. *Arch Oral Biol*. 2006; 51:974-95.
 62. Radlanski RJ, Renz H. Insular dentin formation pattern in human odontogenesis in relation to the scalloped dentino-enamel junction. *Ann Anat*. 2007; 189:243-50.
 63. Gil-Chavarría I, García-García R, Reyes-Gasga J. Comportamiento estructural de la unión esmalte- dentina en dientes humanos: un modelo mecánico-funcional. *Acta Microsc*. 2008; 17(1):34-47.
 64. Moreno F, Ortiz M, Mejía C. Métodos de separación y técnicas de observación microscópica de la unión amelodentinaria: revisión sistemática de la literatura. *Univ Odontol*. 2013; 32(69):19-34.
 65. Brauer DS, Marshall GW, Marshall SJ. Variations in human DEJ scallop size with tooth type. *J Dent*. 2010; 38(7):597-601.
 66. Chan YL, Ngan AHW, King NM. Nano-scale structure and mechanical properties of the human dentine-enamel junction. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2011; 4(5):785-95.
 67. Wright JT, Hall KI, Yamauch M. The enamel proteins in human amelogenesis Imperfecta. *Archs oral Biol*. 1997; 42(2):149-59.
 68. Pavlič A, Škraba P, Kosec L, Petelin M, Alaluusua S. Microhardness and microstructure of deciduous enamel with different types of amelogenesis imperfect. *Cent Eur J Med*. 2007; 2(4): 511-27.
 69. Grippo J, Simring M, Schereiner S. Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited. A new perspective on tooth surface lesions. *JADA*. 2004; 135(8):1109-18.
 70. Sánchez-Quevedo MC, García JM, Rodríguez IA, Gómez de Ferraris ME, Campos A. Scanning electron microscopy and calcification in amelogenesis imperfecta in anterior and posterior human teeth. *Histol Histopathol*. 2001; 16:827-32.
 71. Brenes A, Montero O. Abordaje

interdisciplinario de tres hermanas con Amelogénesis imperfecta: Reporte de Caso. Publicación Científica Facultad de Odontología. 2012; 10:85-90.

72. Cogulu D, Becerik S, Emingil G, Hart P, Hart T. Oral rehabilitation of a patient with amelogenesis imperfecta. *Pediatr Dent*. 2009; 31(7):523-7.
73. Sapir S, Shapira J. Clinical solutions for developmental defects of enamel and dentin in children. *Pediatr Dent*. 2007; 29(4):330-6.
74. Ng F, Messer L. Dental management of amelogenesis imperfecta patients: a primer on genotype-phenotype correlations. *Pediatr Dent*. 2009; 31(1):20-30.
75. Luzzi V, Bossù M, Cavallè E, Ottolenghi L, Polimeni A. Case report: clinical management of hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Eur J Paediatr Dent*. 2003; 4(3):149-54.
76. Takagi Y, Fujita H, Katano H, Shimokawa H, Kuroda T. Immunochemical and biochemical characteristics of enamel proteins in hypocalcified amelogenesis imperfect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85:424-30.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Hurtado P-M, Tobar-Tosse F, Osorio J, Orozco L, Moreno F. Amelogénesis imperfecta: Revisión de la literatura. *Rev. estomatol*. 2015; 23(1):32-41.